

# Фармакологічне пригнічення шлункової кислотопродукції

Л.М. Радченко, к.мед.н.,  
кафедра терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**Н**ещодавно виниклий термін **кислотозалежні захворювання (КЗЗ)** є узагальнюючим поняттям, що об'єднує гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), пептичні виразки шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК), асоційовані та не асоційовані з *Helicobacter pylori* (НР), функціональну диспепсію, гастропатії та дуоденопатії, зумовлені вживанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП-гастропатії), а також симптоматичні ендокринні виразки (синдром Золлінгера – Еллісона, виразки при гіперпаратиреозі або цукровому діабеті) [2, 4]. Незважаючи на те, що етіологічні чинники названих патологічних станів є різними, вони мають спільну основну ланку патогенезу – агресивний вплив соляної кислоти на слизову оболонку стравоходу, шлунка чи ДПК. У 1990 р. W. Burget et al. провели метааналіз 300 наукових робіт і підтвердили, що усі виразки та ерозії шлунка рубцюються, якщо підтримується інтрагастральний рН > 3,0 протягом 18 годин на добу. Тому тільки успішна кислотосупресія виступає гарантією ефективності лікування КЗЗ.

Є два основні шляхи боротьби з «солянокислою агресією»:

- нейтралізація кислоти, що вже знаходиться у просвіті шлунка;
- пригнічення виділення кислоти.

Для нейтралізації соляної кислоти застосовуються антацидні та альгінатні засоби, які є ефективними протягом короткого часу (0,5-2 години), що приблизно відповідає тривалості знаходження препарату в порожнині шлунка. Ще одним недоліком цих засобів є досить складна схема застосування (4-5 разів на день за 30 хвилин до або через 1 годину після їди). Тому основним патогенетичним методом лікування КЗЗ є пригнічення секреції кислоти, що досягається блокуванням рецепторів на поверхні парієтальних клітин за допомогою блокаторів  $H_2$ -гістамінових рецепторів ( $H_2$ -ГБ) або інгібіторів протонної помпи (ІПП).

На поверхні парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, які забезпечують кислотопродукцію, знаходяться три типи рецепторів:

- ацетилхолінові;
- гастринові;
- гістамінові.

Активація будь-яких з них стимулює продукцію соляної кислоти, тому при пошуку оптимального антисекреторного препарату вчені почали розробляти їх блокатори.

Першою групою антисекреторних препаратів стали **М-холіноблокатори** (спочатку неселективні, а згодом і селективні – атропін, метацин, гастроцепін), але від них довелося відмовитися через значну кількість побічних ефектів та вплив тільки на один шлях активації парієтальних клітин. Перевагами антихолінергічних засобів є зменшення викиду пепсиногену, цитопротективні властивості, а до недоліків належать слабкий антисекреторний ефект, вузький діапазон терапевтичних доз, вплив на ефективність інших медикаментів, численні побічні дії (сухість у роті, спрага, порушення акомодатції, тахікардія, утруднення сечовипускання, атонія кишок, запаморочення, головний біль, гостра затримка сечі у хворих на аденому передміхурової залози).

Відкриття  **$H_2$ -гістамінових блокаторів** стало проривом в антисекреторній терапії, за що автори цієї розробки Джеймс Блек, Гертруда Елайон і Джордж Хітчінгс були нагороджені Нобелівською премією у 1988 році [11]. До цієї групи препаратів належать циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин. Завдяки  $H_2$ -ГБ вперше стало можливим пригнітити шлункову секрецію більше ніж на 60% і досягнути інтрагастрального рН > 3, що необхідно для рубцювання пептичних виразок, епітелізації ерозій, загоєння ураженої слизової при рефлюкс-езофагіті тощо. Блокада  $H_2$ -гістамінових рецепторів частково пригнічує також гастриновий шлях активації кислотопродукції. Перевагами  $H_2$ -ГБ є практично повна селективна блокада  $H_2$ -рецепторів парієтальних клітин, висока дозозалежна антисекреторна активність, широкі терапевтичні межі дозування. Недоліками – часте виникнення синдрому відміни, швидкий розвиток толерантності та зменшення антисекреторного ефекту; резистентність (у 20% хворих), недостатня ефективність за умов тривалої терапії, часті рецидиви (70%); стимуляція фібропластичних процесів (швидкий розвиток виразкових стенозів); численні побічні ефекти (брадикардія, стомлюваність, сонливість, проноси, головний біль, біль у м'язах, галюцинації, висипка); порушення функцій печінки та нирок, ендокринні розлади. Такі недоліки та значна кількість

сторонніх ефектів відсунули  $H_2$ -ГБ на другу позицію в боротьбі з кислотоутворенням. На сьогодні препарати цієї групи застосовуються переважно як додаткові засоби для боротьби з нічними «кислотними проривами» (призначаються ввечері в невеликих дозах).

1982 рік став визначальним для подальшої еволюції науково обґрунтованих підходів до лікування КЗЗ, оскільки цього року В. Marshall та R. Warren відкрили етіологічну роль гелікобактерної інфекції у виразкоутворенні, а також було доведено, що синтезований у 1979 році омепразол за своїм кислотознижувальним ефектом перевищує  $H_2$ -гістаміноблокатори [7]. Це поклало початок клінічному використанню **інгібіторів протонової помпи**, які за хімічною структурою є похідними бензімідазолу. До них належать омепразол, езомепразол (S-ізомер омепразолу), лансопразол, пантопразол та рабепразол. Ще кілька нових ІПП перебувають на стадії розробки та клінічних випробувань [2]. Цікаво, що перший ІПП розроблявся як противірусний препарат, побічною дією якого було пригнічення секреції шлункової кислоти. Надалі був синтезований тимопразол, який, однак, пригнічував захоплення йоду щитоподібною залозою. Додавання замісних груп у гетероциклічні кільця тимопразолу дало змогу створити пікопразол, що зберігав потужні антисекреторні властивості протягом тривалого часу і не мав серйозних побічних дій, зокрема токсичного впливу на щитоподібну залозу. Шляхом підбору оптимальних замісних груп у різних положеннях був створений омепразол, який виявився найкращим серед подібних речовин з точки зору балансу сили дії, хімічної стабільності та доступності синтезу [7].

**Механізм дії ІПП** полягає у пригніченні трансмембранного переносу іонів гідрогену ( $H^+$ ), які беруть участь у формуванні молекули соляної кислоти [2]. Блокування протонової помпи забезпечує повну антисекреторну дію, оскільки  $H^+/K^+$ -АТФаза (протонова помпа) є універсальним механізмом викиду соляної кислоти у просвіт шлунка [3]. Тому ІПП пригнічують як базальну, так і стимульовану шлункову секрецію, незалежно від виду стимулів. ІПП ефективно контролюють інтрагастральний рівень рН, що доведено добовою рН-метрією. Стандартна доза омепразолу (20 мг) при щоденному призначенні дає змогу знизити внутрішньошлункову кислотність на 80%, в той час як відсоток її зниження за умов призначення 300 мг ранітидину становить 69%, а 40 мг фамотидину – 70%.

Для лікування КЗЗ рекомендується стратегія *step-down*, суть якої полягає у призначенні ІПП у стандартних дозах до досягнення клініко-ендоскопічної ремісії, після чого дози зменшуються до підтримувальних (як правило, половинних) або призначається лікування стандартними дозами «за потребою» [5]. Однак ефект ІПП є дозозалежним: при порівнянні застосування ІПП у високих та низьких дозах у дорослих пацієнтів із ГЕРХ було встановлено, що ремісія триває довше за умов застосування омепразолу чи рабепразолу у високих дозах [8].

Найчастішим показанням до призначення ІПП є **кислотосупресія при пептичних виразках**. Маастрихтський консенсус 4-го перегляду рекомендує проводити ера-

дикацію гелікобактерної інфекції із використанням ІПП усім хворим з пептичними виразками шлунка та ДПК. Не слід вважати, що схеми ерадикаційної терапії занадто стандартизовані, оскільки є багато **варіантів призначення антигелікобактерних препаратів**:

- супутня терапія;
- послідовна терапія;
- послідовно-супутня терапія;
- вісмут-вмісна квадротерапія;
- потрійна терапія при відомій чутливості *H. pylori* до кларитроміцину/фторхінолонів;
- потрійна терапія з рифабутинном;
- подвійна терапія ІПП у високих дозах.

В усіх схемах застосування ІПП є абсолютно необхідною умовою антигелікобактерної активності антибіотиків, оскільки вони не тільки зміщують рН до більш нейтральних значень, а й непрямим шляхом стимулюють поділ *H. pylori*, а під час поділу бактерії стають чутливими до амоксициліну, кларитроміцину та інших антибактеріальних препаратів [2].

Активне розмноження *H. pylori* на тлі застосування ІПП можна пояснити зникненням потреби синтезувати захисну аміачну хмарку і, відповідно, більш комфортним середовищем для бактерій на поверхні шлункового епітелію. Це може бути підґрунтям для призначення ІПП не одночасно з антибіотиком, а дещо раніше [7]. Є також дані, що, крім протонової помпи паріетальних клітин, ІПП пригнічують ще і рефлюксну помпу мікроорганізмів, що надає їм певних додаткових антибактеріальних властивостей [12].

На додачу до цього, в дослідженнях *in vitro* на культурах клітин раку шлунка та клітин пупкової вени було виявлено властивість ІПП пригнічувати продукцію деяких хемокінів, наприклад інтерлейкіну-8, який є важливим медіатором запалення [13]. Це дає змогу називати ІПП протизапальними агентами на клітинному рівні. Якщо розглядати КЗЗ крізь призму концепції континууму гелікобактерної інфекції, саме ІПП можуть переривати патогенетичний ланцюг «запалення – метаплазія – дисплазія – аденокарцинома», тому японські автори описують превентивну роль ІПП у канцерогенезі раку стравоходу та обґрунтовують доцільність їх використання як допоміжних протипухлинних засобів [10].

За умов стравоходу Баррета, який теж є передраковим станом, застосування низьких доз омепразолу раз на день ефективно нормалізувало внутрішньошлунковий рН у більшості пацієнтів незалежно від довжини метаплазованої ділянки стравоходу [16].

У пацієнтів із гелікобактер-негативними виразками шлунка та ДПК стратегією вибору є **монотерапія** ІПП у стандартних (для виразок ДПК) та подвійних (для виразок шлунка) дозах. За умов задовільного комплайенсу та застосування ІПП практично всі неускладнені виразки ДПК повинні рубцюватися за 4 тижні, а 90-95% неускладнених виразок шлунка – за 8-12 тижнів. У випадках відсутності рубцювання слід більш ретельно шукати атипіві причини виразок та розглядати можливість хірургічного лікування.

Ще одним показанням для застосування ІПП є **гастропатії**, асоційовані з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів. Сукупність місцевих та системних ефектів НПЗП призводить до зниження секреції слизу та бікарбонатів, що формують природний захисний бар'єр слизової оболонки шлунка, а також до погіршення кровоплину та регенерації клітин. За умов супутньої персистенції *H. pylori* до цих ульцерогенних факторів приєднується безпосередній вплив бактерій (колонізація та виділення цитотоксинів, ліпополісахаридів, ензимів) і запуск опосередкованого цитокинами запального каскаду за участю нейтрофілів та лімфоцитів. Для профілактики НПЗП-гастропатій призначають ІПП у стандартних дозах. Ефективність такого підходу підтверджено значною кількістю рандомізованих клінічних досліджень (ASTRONAUT, OMNIUM, MELISSA, SELECT, CLASS, VIGOR, IMPROVE, PAIN, FORCE, FAMOUS, MEDAL, SUSSES) [1]. Препаратом вибору з групи ІПП може бути омепразол, який має виражену гастропротекторну дію, а застосування кларитроміцину у схемі ерадикаційної терапії сприяє підвищенню вмісту омепразолу в плазмі крові та подовженню тривалості його дії. Тому Маастрихтський консенсус-4 (2010) пропонує стратегію «test and treat» («тестуй та лікуй») для всіх пацієнтів, у яких планується тривалий прийом НПЗП (в тому числі коксибів).

Важливо, що НПЗП-гастропатії виникають не тільки під час тривалого застосування НПЗП з метою знеболення чи ліквідації запалення при хворобах опорно-рухового апарату. Навіть вживання аспірину в низьких дозах, що рекомендовано більшості кардіологічних хворих, може викликати ураження слизової оболонки шлунка. Для таких пацієнтів розробляються комбіновані препарати (таблетки в плівковій оболонці), що містять 40 мг омепразолу негайного вивільнення та 81-325 мг аспірину сповільненого вивільнення [15]. Такі препарати можуть стати основою *антитромбоцитарної терапії* майбутнього для пацієнтів із хворобами серцево-судинної системи, замінивши собою аспірин у кишковорозчинній оболонці та аспірин з гідроксидом магнію.

Натепер в Україні зареєстрована значна кількість препаратів омепразолу (**таблиця**). Крім капсульних форм, наявний також ліофілізат для розчину для

ін'єкцій (Омепразол-вокате, «Анфарм Хеллас С.А.», для «Вокате С.А.», Греція). Основною сферою для застосування парентеральних форм ІПП є комплексна *гемостатична терапія* гострих шлункових та дуоденальних кровотеч, за умов яких швидке досягнення та збереження внутрішньошлункового рН на рівні 6,0 є абсолютно необхідною умовою для ліквідації загрози лізису тромбу шляхом усунення впливу соляної кислоти та пепсину. Парентеральні форми інгібіторів протонної помпи також входять до закордонних протоколів передопераційної підготовки (премедикації) з метою профілактики кислотно-аспіраційного синдрому та стрес-виразок [6].

Є і комбіновані препарати, що містять омепразол та прокінетик: Омез Д (10 мг омепразолу + 10 мг домперидону, «Др. Редді'с Лабораторіс ЛТД», Індія) та Омез ДСР (20 мг омепразолу + 30 мг домперидону, «Др. Редді'с Лабораторіс ЛТД», Індія), що переважно застосовуються у комплексному лікуванні функціональної диспепсії. Крім того, омепразол входить до складу комбінованих наборів таблеток для ерадикації гелікобактерної інфекції (Пілобакт нео, «Ранбаксі Лаб.», Індія) [9].

Таким чином, фармакологічне пригнічення шлункової секреції – важливий компонент терапії кислотозалежних захворювань – найбільш ефективно здійснюється за умов використання інгібіторів протонної помпи, серед яких стабільне місце посідає омепразол, зокрема вітчизняного виробництва. Призначаючи ІПП, слід враховувати переваги та недоліки цих препаратів.

І наостанок – одна з рекомендацій М.З. Katz щодо оптимального режиму призначення антисекреторної терапії: майте сміливість відмінити ІПП у безсимптомних хворих [14].

#### Література

1. Журавлева Л.В. НПВС-ассоциированные гастропатии в практике терапевта: пути профилактики и лечения с позиции доказательной медицины / Л.В. Журавлева, Н.А. Лопина // Ліки України. – 2011. – № 1 (147). – С. 43-47.
2. Звягинцева Т.Д. Фармакотерапія кислотозависимих захворювань / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Ліки України. – 2012. – № 10 (166). – С. 66-74.
3. Томаш О.В. Антисекреторная терапия: зачем и как ее оптимизировать? / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, Л.А. Томаш // Ліки України. – 2010. – № 10 (146). – С. 39-49.

Таблиця. Препарати омепразолу в капсулах, зареєстровані в Україні

Препарат	Фірма-виробник	Країна виробництва	Дозування (мг)	Приблизна вартість 14 таблеток по 20 мг (грн)*
Омепразол-Астрафарм	Астрафарм	Україна	20	8,23
Омепразол-Дарниця	Дарниця	Україна	20	14,68
Гасек	Мефа ЛЛС	Швейцарія	10, 20, 40	107,10
Лосепразол	PRO.MED.CS. Praha a.s.	Чехія	20	48,84
Омеалокс	Зентіва	Словаччина	10, 20	36,02
Омез	Др. Редді'с Лабораторіс ЛТД	Індія	10, 20, 40	26,39
Омеп	Лек, компанія «Сандоз»	Польща/Словенія	20	60,67
Ультоп	КРКА	Словенія	20	63,76

\* Станом на 20.10.14 р. згідно з даними сайту tabletki.ua

4. Томаш О.В. Приоритеты антисекреторной терапии: насколько они однозначны? / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилев // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 53-58.
  5. Харченко Н.В. Пути оптимизации терапии ГЭРБ. / Н.В. Харченко, Е.В. Родонежская // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 2 (34). – С. 55-57.
  6. Черний В.И. Принципы профилактики развития стрессовых язв и кислотно-аспирационного синдрома в анестезиологии и интенсивной терапии / В.И. Черний, Н.Н. Смирнова // Український журнал хірургії. – 2010. – № 1. – С. 38-43.
  7. Чернобровий В.М. Використання інгібіторів протонної помпи для лікування та запобігання пептичним виразкам. / В.М. Чернобровий, С.Г. Мелашенко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 140-146.
  8. Юрьев К.Л. Сравнение ингибиторов протонного насоса. / К.Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. – 2013. – Електронна публікація ([www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua))
  9. Rx index vademecum. Лікарські засоби для застосування в раціональній гастроентерології (за ред. Н.В. Харченко). 2-е вид., доп., та пер. – Київ, 2014. – 736 с.
  10. Do proton pump inhibitors protect against cancer progression in GERD? / T. Miyashita, F. A. Shah, J.W. Harmon et al. // Surg Today. – 2013. – Vol. 43 (8). – P. 831-837.
  11. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brzozowski et al. // J Physiol Pharmacol. – 2005. – Vol. 56 (4). – P. 507-530.
  12. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter pylori / Zhan Zhang, Z.Q. Liu et al. // World J Gastroenterol. – 2010, March 14. – Vol. 16, N 10. – P. 1279-1284.
  13. In oesophageal squamous cells exposed to acidic bile salt medium, omeprazole inhibits IL-8 expression through effects on nuclear factor-kB and activator protein-1 / X. Huo, X. Zhang, C. Yu et al. // Gut. – 2014. – Vol. 63 (7). – P. 1042-1052.
  14. Katz M.H. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users / M.H. Katz // Arch Intern Med. – 2010. – Vol. 170 (9). – P. 747-748.
  15. PA tablets: investigational compounds combining aspirin and omeprazole for cardioprotection / K.P. Bliden, M. Brenner, M.G. Gesheff et al. // Future Cardiol. – 2013. – Vol. 9 (6). – P. 785-797.
- The dose of omeprazole required to achieve adequate intraesophageal acid suppression in patients with gastroesophageal junction specialized intestinal metaplasia and Barrett's esophagus / J.T. Watson, F.J. Moawad, G.R. Veerappan // Dig Dis Sci. – 2013. – Vol. 58 (8). – P. 2253-2260.